UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 — N° 248

Sur un Cas de Xanthomatose

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 10 Décembre 1954

PAR

Henri ARRABIE-AUBIÈS

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes coloniales

Diplômé de Médecine Tropicale

Né le 7 Novembre 1929, à VIC-BIGORRE (Hautes-Pyrénées)

Examinateurs de la Thèse

MM. CREYX, Professeur ..... *Président*

BROUSTET, Professeur .....

BERGOUIGNAN, Agrégé ..... *Juges*

LENG-LEVY, Agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, rue Teulère

1954

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 — N° 248

Sur un Cas de Xanthomatose

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 10 Décembre 1954

PAR

Henri ARRABIE-AUBIÈS

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes coloniales

Diplômé de Médecine Tropicale

Né le 7 Novembre 1929, à VIC-BIGORRE (Hautes-Pyrénées)

Examinateurs de la Thèse

MM. CREYX, Professeur ..... *Président*

BROUSTET, Professeur ..... *Juges*

BERGOUIGNAN, Agrégé ..... *Juges*

LENG-LEVY, Agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE SAMIE

21-23, rue Teulère

1954

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, L. CHELLE
DOYEN : M. G. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. R. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :
MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES. LEURET PÉRY. CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS

	MM
Clinique médicale	CREYX.
id.	BROUSTET.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
id.	MASSÉ.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.
Anatomie	DUFOUR.
Anatomie générale et histologie	MAYER.
Hygiène et clinique de la tuberculose.	PIECHAUD.
Médecine légale et Médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL.
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.
Pathologie généraleet expérimentale.	SARIC.

	MM.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Thérapeutique	TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

BLANQUET (Physique pharmaceutique)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER.
Anatomie pathologique	LÉGER.
Anatomie	RIGAUD.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE

	MM.
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER.
id.	QUILICHINI.
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL.
Pathologie expérimentale	FAURE.

Chargé des fonctions de Maître de Conférences Agrégé : R. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN
id.	LENG-LÉVY.
id.	MORETTI.
id.	LAVIGNOLLE.
Chirurgie générale	LAUMONIER.
id.	CHAVANNAZ.
id.	VILLAR.
id.	TINGAUD.
id.	DEPAULIS.
Obstétrique	CHASTRUSSE.

	MM.
Obstétrique	FAUGÈRE.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE.
Electro-radiologie	LACHAPÈLE.
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER.
Accouchements	CHASTRUSSE.
Puériculture	VERGER.
id.	PÉRY.
Législation pharmaceutique	COUSTOU.
Obstétricie Sociale	MAHON
Anatomie	CABANIÉ
Cryptogamie	LAUBIE.
Physique médicale	DUHAMEL

	MM.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE.
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE.
Chimie analytique	BABIN.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
id.	VILLAR.
Physiologie	BENELLI.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.

Le Secrétaire Principal de la Faculté : M. A. GAYRAUD.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Sa vie sera pour moi un exemple.

A MA MERE

En témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance pour tous les sacrifices qu'elle a consentis.

A MON FRERE

Avec toute mon amitié.

A MES AMIS

A LA MÉMOIRE
DU MÉDECIN DE 1re CLASSE DE LA MARINE JACQUES NICOLAS

Mort pour la France

A MES CAMARADES DE L'ECOLE

A Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel FAURE

Médecin des Hôpitaux militaires

Médecin consultant de la IV^e^ Région militaire

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse gratitude pour l'aide précieuse qu'il nous a accordée, et la sollicitude qu'il a bien voulu nous témoigner.

A Monsieur le Médecin général de 1re classe TABET

Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Spécialiste des Hôpitaux maritimes
Commandeur de la Légion d'Honneur
Commandeur de l'Ordre de la Santé publique
Officier du Mérite maritime

A Monsieur le Médecin en chef de 1re classe

de la Marine CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Chevalier de la Légion d'Honneur
Spécialiste des Hôpitaux maritimes
Croix de Guerre 1939-1945

A NOS PROFESSEURS

DE L'ECOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTE

DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

A NOS MAITRES DE LA FACULTE

ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur J. LENG-LEVY

Agrégé de Médecine Générale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Ordre de la Libération
King's Medal for courage in the cause of Freedom
Officier d'Académie

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé dans sa réalisation en nous prodiguant ses précieux conseils avec une grande bienveillance.
Nous le prions de trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

Monsieur le Docteur M. BERGOUIGNAN

Agrégé de Médecine générale
Médecin des Hôpitaux
Croix de Guerre
Officier d'Académie

Monsieur le Professeur P. BROUSTET

Professeur de Clinique médicale
Médecin des Hôpitaux
Officier de l'Instruction publique

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CREYX

Professeur de Clinique médicale
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction Publique

Nous le remercions bien sincèrement du grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Nous lui exprimons toute notre reconnaissance pour la richesse de son enseignement et nous le prions d'agréer ce faible témoignage de notre profond respect.

INTRODUCTION

Les xanthomatoses présentent le double intérêt de leur rareté relative et du problème considérable de pathologie générale que soulève leur étude.

Les recherches biologiques effectuées au cours de ces affections montrent que la plupart d'entre elles s'accompagnent d'une élévation importante de la cholestérolémie ; les modifications du métabolisme qui sont à la base de ces maladies sont d'une extrême complexité et n'ont pas encore livré le secret de leur mécanisme. Il existe cependant un syndrome biochimique assez caractéristique des xanthomatoses généralisées.

Une complication vasculaire grave menace ces malades ; c'est l'athéromatose coronarienne qui entraîne l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde.

Cette menace coronarienne est une raison de tenter une thérapeutique métabolique hypocholesterolémiante.

Ces considérations nous ont amené à étudier un cas de xanthomatose qu'il nous a été donné d'observer.

OBSERVATION I

(Professeur agrégé Leng-Lévy et Médecin Lieut.-Colonel Faure)

Le malade, un officier, était en permission dans sa famille, en août 1953 ; il est vu par son médecin traitant qui appelle en consultation le Professeur agrégé Leng-Lévy. Ce dernier, en raison de l'état du malade et de la nature de l'affection, décide l'hospitalisation à l'Hôpital militaire Robert-Picqué, dans le service de médecine (Médecin-Lieutenant-Colonel Faure, chef de service).

M. Marcel, âgé de 33 ans.

Le début de son histoire pathologique remonte à février 1951. Alors âgé de 30 ans, le sujet présenta brutalement une crise douloureuse rétrosternale constrictive violente à l'occasion de laquelle le médecin appelé constata un souffle systolique apexien et une hypotension artérielle.

Après examen électrocardiographique le diagnostic d'infarctus postérieur fut porté par un cardiologue toulousain. Il observa un repos de 45 jours et reçut un traitement digitalique.

En avril 1951, il présente une nouvelle crise d'angor, survenue à l'effort.

En juin 1951, il est hospitalisé à l'Hôpital militaire Michel-Lévy, à Marseille, pour un état d'insuffisance cardiaque avec souffle systolique de la pointe. Gros foie et altération de l'électrocardiogramme en D 3 et VF. Le diagnostic d'infarctus postérieur est confirmé.

Pendant l'année 1952, plusieurs hospitalisations ont été effectuées à l'hôpital Michel-Lévy pour le même syndrome d'insuffisance cardiaque.

Dans l'intervalle, il faisait un service qui consistait en un travail de bureau.

Le 15 août 1953, étant en permission dans sa famille, il présente des phénomènes aigus : fièvre, toux fréquente et expectoration ; on porte le diagnostic de pneumonie du sommet gauche. Traitée par les antibiotiques, la température tomba rapidement.

Vers le 25 août, apparaissent des hémoptysies répétées de sang rouge survenant après une quinte de toux. La première hémoptysie atteignit le volume d'un verre.

Appelé en consultation, le Professeur agrégé Leng-Lévy prescrit l'hospitalisation à l'Hôpital militaire Robert-Picqué où le malade entre le 3 septembre 1953.

A l'entrée : Le malade a un aspect fatigué. Il est apyretique mais présente une pâleur frappante. Il tousse un peu, ne crache pas. Les hémoptysies ont cessé. Pas de phénomène douloureux.

A l'examen : On perçoit un souffle holosystolique de la pointe à propagation axillaire. Le pouls est régulier à 108. TA 10/7.

L'examen pulmonaire est négatif. Les bases sont libres. Pas d'épanchement pleural.

Il existe une importante hépatomégalie débordant le rebord costal de quatre travers de doigt, douloureuse à la palpation.

Pas d'œdème périphérique. Diurèse 500 cc.

On relève en outre :

— Un xanthome de la paupière supérieure droite ;

— Deux volumineux xanthomes de la face postérieure du coude gauche et du talon droit réalisant une tumeur ferme du volume d'une prune ;

— Une infiltration diffuse des deux tendons d'Achille.

Le malade a constaté l'apparition de ces xanthomes en 1951.

La radiographie montre une hypertrophie ventriculaire gauche et une saillie de l'aorte ascendante (Médecin Lieut.-Colonel Cazeilles).

L'électrocardiogramme montre des séquelles d'infarctus antérolatéral : petite onde Q en D1 et D2 et V L, avec sous-dénivellation de S T dans ces trois dérivations et T 1 négatif.

En précordiales : petite onde Q en V 4, V 5 et V 6 avec sous-dénivellation marquée de S T.

Examen du fond d'œil : Les papilles sont légèrement décolorées, les veines grosses, dilatées par une gêne à la circulation de retour. Les artères présentent une légère péri-artérite. Pas d'œdème net de la rétine (Médecin Capitaine Pallas).

Examen chimique du sérum (Laboratoire Biologique du Groupe Pellegrin-Tondu).

Protéinogramme :

Protides totaux	75 g. p. 1.000
Albumine	34 » » »
Globuline	41 » » »
$\frac{A}{G}$	0,83

L'électrophorèse indique :

A : 45 % ;

α 1 : 5,3 % ; α 2 : 14,6 % ; β : 8,8 % ; γ : 26,2 %.

Lipides totaux	9,50 g. p. 1.000
Cholestérol total	3,10 » » »
libre	1,05 » » »
estérifié	2,05 » » »

L'analyse chimique du sérum nous montre donc : une inversion du rapport $\frac{A}{G}$ par diminution du taux de l'albumine et augmentation des globulines, notamment de l'α 2 globuline.

Les lipides sont également perturbés ; on note une augmentation modérée des lipides totaux et du cholestérol.

Vitesse de sédimentation globulaire : 72, 98, 141.

Numération globulaire :

Hématies	3.830.000
Leucocytes	14.200
Polynucléaires neutrophiles	49 %
éosinophiles	6 »
Lymphocytes	38 »
Monocytes	7 »

Réaction du Thymol, test de Mac Lagan : 10 unités Vernes.

Urée : 0,35 g. p. 1.000 dans le sang.

Urines : Fort excès d'urobiline.

Pas d'albumine ni de sucre.

Cytologie urinaire normale.

Conclusions : L'examen à l'entrée montre deux ordres de signes :

1° Un syndrome cardiaque caractérisé par un souffle systolique apexien à propagation axillaire, un gros foie, sur le cliché thoracique un gros ventricule gauche, sur l'électrocardiogramme des séquelles de l'infarctus ancien du myocarde ;

2° Un syndrome métabolique extériorisé cliniquement par des xanthomes de la paupière, du coude et des tendons d'Achille et corroboré par les dosages chimiques montrant une hyperlipidémie avec hypercholestérolémie et une inversion du rapport protidique du sérum.

Le diagnostic était donc :

Xanthomatose avec xanthomes cutanés et participation hépatique probable, compliquée d'infarctus du myocarde survenu en 1951 à l'âge de 30 ans, évoluant actuellement vers l'insuffisance cardiaque avec insuffisance mitrale fonctionnelle et stase hépatique.

Le traitement fut dirigé d'abord contre l'insuffisance cardiaque :

Digitaline, sol. à $\frac{1}{1\,000}$, X gouttes par jour, pendant 6 jours, du 14 au 19 septembre ;

Recosen, 1 injection intramusculaire chaque jour, du 19 septembre au 3 octobre ;

Digitaline, V gouttes par jour, du 27 septembre au 3 octobre ;

Lanatoside C, du 4 au 9 octobre.

Sous l'influence de la thérapeutique tonicardiaque, les troubles fonctionnels diminuent, notamment la dyspnée d'effort et l'oppression thoracique.

Les hémoptysies ne se sont pas reproduites pendant son séjour à l'hôpital.

Le malade quitte le service le 10 octobre, légèrement amélioré.

Deuxième hospitalisation. — Le malade rentre dans le service le 22 octobre 1953, pour une aggravation rapide de la dyspnée.

A l'examen, on constate, outre la pâleur et l'état de fatigue générale, un premier bruit du cœur très mou, la persistance du souffle holosystolique se propageant dans l'aisselle et de nombreux râles fins d'œdèmes disséminés dans les deux poumons. Le foie est toujours très volumineux, mais peu douloureux.

A l'entrée, on prescrit l'ouabaïne intra-veineuse : 0,25 mg. par jour, 6 g. de chlorure d'ammonium, une injection de Novurit et le régime déchloruré.

Le traitement est poursuivi par des cures de Cédilanide intra-veineuse, de Thévétine par voie buccale et des acides aminés protecteurs du foie (Méthionine).

Après les premiers progrès résultant de la thérapeutique d'urgence faite à l'entrée, l'amélioration ultérieure est très lente.

A partir du 10 décembre, on met en œuvre un médicament récent, hypocholestérolémiant, le phényl-acétate de sodium (1) dont on administre 6 comprimés à 0,40 g. par jour, jusqu'au 30 décembre.

Au début de janvier 1954, les dosages suivants ont été effectués au Laboratoire de Chimie biologique et médicale du Professeur Tayeau (2).

---

(1) Spécialisé par la Maison Théraplix sous le nom d'Hypostérol.

(2) Nous remercions Monsieur le Professeur Tayeau, ainsi que le Laboratoire Biologique du Groupe Pellegrin-Tondu, pour les recherches qu'ils ont eu l'obligeance d'effectuer.

Protéines totales	67,8	g. par litre
Lipides totaux	9,3	
Cholestérol total	4,5	
Cholestérol libre	1,25	
Cholestérol estérifié	3,25	

Pouvoir cholestérolestérifiant du sérum : 4 p. 100.

Le Professeur Tayeau conclue donc à :

— Hyperlipédémie légère ;
— Hypercholestérolémie ;
— Légère élévation du cholestérol estérifié ;
— Pouvoir cholestérolestérifiant du sérum à peu près aboli ;
— Très légère dysprotéinémie se manifestant surtout par une élévation des α 2 globulines.

Il n'est pas possible de comparer ces résultats chimiques à ceux effectués lors de la première hospitalisation, car les dosages ont été effectués dans deux laboratoires différents.

Le 7 janvier, le malade cliniquement amélioré part en convalescence d'un mois.

Troisième hospitalisation. — A son retour à l'hôpital, le 8 février 1954, l'amélioration s'est maintenue. Il n'éprouve plus de dyspnée ni d'angoisse. **L'examen clinique** montre toujours les mêmes signes : souffle systolique à propagation apexienne, importante hépatomégalie ferme et indolore, pas d'œdème périphérique ni de signe de stase pulmonaire. T A : 10/7.

Les xanthomes sont sans changement.

Les dosages biologiques pratiqués au laboratoire de l'Hôpital Pellegrin-Tondu donnent les résultats suivants :

Protéines totales	67 g. p. 1.000
Albumine	34 g. p. 1.000
Globuline	33 g. p. 1.000
$\frac{A}{G}$	1,05
Lipides totaux	9,50 g. p. 1.000
Cholestérol	2,15 g. p. 1.000

L'électrophorèse des protéines :

Albumine	50,7 %
α 1 globulines	2,8 »
α 2 globulines	9,9 »
β globulines	14,1 »
α globulines	22,5 »

Si l'on compare ces résultats à ceux pratiqués au cours de la première hospitalisation par le même laboratoire, on constate l'évolution suivante :

— Diminution du taux des protéines totales de 75 à 67 g. par litre de sérum, provenant uniquement d'une diminution du taux des globulines de 41 à 33 g. p. litre, sans modification du taux de l'albumine, 34 g., qui ne change pas ;

— Cette diminution du taux des globulines totales dépend essentiellement de la baisse des α 1 et α 2 globulines qui tombent respectivement de 5,3 à 2,8 % et de 14,6 à 9,9 % ;

— Immuabilité du taux des lipides totaux qui reste à 9,50 g. par litre ;

— Diminution du taux du cholestérol qui passe de 3,10 g. à 2,15 g. par litre.

Conclusions : La diminution du taux du cholestérol et des α globulines est un élément d'appréciation favorable, dans la mesure où il pourra être confirmé par des examens ultérieurs.

Le 20 février, le malade quitte le service relativement stabilisé.

OBSERVATION II

(Extraits de l'article « Etude bio-chimique et étiopathologie de la xanthomatose cutanéo-tendineuse », paru dans les « Annales de Médecine », 1952, 53, 709-726, et publié par S. Briskas, J. Polonovski, P. Rebeyrotte, A. De Wolf et M. Debray).

Le jeune grec V. (E.), étudiant de 19 ans, atteint de xanthomatose cutanéo-tendineuse s'accompagnant de troubles cardio-vasculaires et d'hyperlipidémie.

Les xanthomes se développèrent dès l'âge de 3 ans (coudes, plis interdigitaux, genoux, tendons achilléens). Vers l'âge de 5 ans et demi, apparurent des troubles cardiaques.

Parmi les antécédents héréditaires : le grand-père paternel est mort d'angine de poitrine à l'âge de 75 ans ; trois tantes maternelles âgées de 60, 63 et 65 ans, présentent : xanthomatose palpébrale, hypercholestérolémie et crises angineuses ; un cousin (32 ans) est atteint d'hypercholestérolémie et de troubles cardiaques.

A l'examen cardiaque : rythme régulier (90-100 par minute) ; la pointe bat 1 cm. en dehors de la ligne médio-claviculaire. Frémissement systolique sus-claviculaire bilatéral, éclat du deuxième bruit. Au foyer aortique, souffle systolique rude, râpeux, d'intenstié moyenne, maximum au deuxième espace intercostal droit, se propageant aux vaisseaux du cou et dans le dos. A la pointe, dédoublement espacé du deuxième bruit faisant penser à un galop protodiastolique. Tension artérielle : 12-8. Les artères fémorales battent bien.

Poumons normaux.

Foie débordant les fausses côtes d'un travers de doigt.

La radiographie thoracique montre en frontale et en obliques antérieures gauche et droite, une augmentation de l'ombre cardiaque au niveau surtout de la masse ventriculaire gauche. Le pédicule aortique est normal.

L'électrocardiogramme : axe de P à + 40°, axe Q R S à + 50° ; axe de T à — 120°. Les unipolaires des membres et les dérivations précordiales montrent qu'il s'agit d'une forte hypertrophie ventriculaire gauche, en position électrique semi-verticale.

Hémogramme : légère anémie hypochrome. Le myélogramme n'a rien montré.

Examen des yeux : gérontoxon caractéristique. Léger trouble de la vision vers le crépuscule. Héméralopie.

Examens des urines : ni sucre, ni albumine.

Recherches biochimiques.

Dosage des lipides sanguins : le sérum était clair, très légèrement opalescent ; il n'était ni lactescent, ni fluorescent ; le dosage des lipides sériques totaux a fourni le chiffre très élevé de 18 g./litre.

Le cholestérol « vrai » total s'élève à 4,5 g./litre, le cholestérol « vrai » libre à 1,6 g./litre ; le rapport cholestérol estérifié/cholestérol total : 0,65. En outre, les recherches montrent l'existence d'autres stérols ou stéroïdes.

Les phospholipides sont nettement augmentés ; le phosphore lipidique représente 1,20 % des lipides, soit 220 mg./litre ; l'azote lipide représente 0,88 % des lipides, soit 166 mg./litre. Le rapport P/N nous montre qu'il ne s'agit pas uniquement de glycérophospholipides du type lécithine, mais qu'il y a des composés azotés inconnus. Si on exprime en phospholipides, le chiffre de phosphore obtenu, nous trouvons : phospholipides (P x 25) = 5,5 g./litre.

La fraction des glycérides neutres n'est pas normale.

Enfin, il existe une fraction liposoluble indéterminée (2 ou 3 g. par litre) devenant hydrosoluble après hydrolyse.

Dosage et recherche des protéides sériques : le taux des protéines totales proprement dites est de 72 gr./litre.

L'électrophorèse en milieu liquide donne les résultats suivants :

Globulines α	3 g./litre
β	8 g./litre
β'	28 g./litre
Albumines	50 g./litre

les globulines β' sont des globulines de mobilité intermédiaire entre les globulines β et les globulines γ.

L'électrophorèse sur papier filtre montre un diagramme légèrement différent, car ici les globulines γ apparaissent à peu près normales (elles avaient disparu entièrement du tracé électrophorétique obtenu par la méthode précédente). Une augmentation des globulines β1, est la seule anomalie visible. La coloration des lipides et des stérols montre une seule et même tache située dans cette zone.

D'autres dosages pratiqués dans le sérum, les urines, la bile, n'offrent aucun résultat anormal intéressant, si ce n'est l'absence de vitamine A chimiquement décelable dans le sérum sanguin, malgré une hypercarotinémie.

Traitement.

Le traitement administré à ce malade repose surtout sur un extrait pancréatique mixte riche en hormone lipocaïque et contenant 4 à 5 unités d'insuline par doses injectables (polypancrine : 2 cc. I.M. par jour, pendant 30 jours).

La diminution de la lipidémie fut très rapide. La diminution du cholestérol moins prononcée, mais le diagramme électrophorétique fut considérablement modifié.

On associe à ce médicament, un régime alimentaire contenant un minimum de lipides indispensables (apportant les vitamines liposolubles et les acides gras polyéthyléniques) et aussi pauvre en carotène que possible, supplémenté en vitamine A, inositol et vitamine C.

Il nous a paru intéressant d'adjoindre cette observation à l'observation inédite que nous présentons. Une analogie assez étroite de la symptomatologie rapproche ces deux cas. D'autre part, l'observation n°2 nous offre des éléments de diagnostic supplémentaires ; ils nous seront utiles dans la discussion des syndromes à laquelle nous procèderons plus loin.

GÉNÉRALITÉS SUR LES XANTHOMATOSES

Nous nous trouvons en présence, dans ces deux observations, d'un syndrome métabolique. C'est ainsi que dans la première, outre des signes cardiaques, nous relevons d'une part des symptômes cutanés :

— Un xanthome de la paupière supérieure droite ;

— Deux volumineux xanthomes de la face postérieure du coude gauche et du talon droit ;

— Enfin, une infiltration diffuse des deux tendons d'Achille.

Et d'autre part, des signes biochimiques :

— Une hyperlipidémie modérée ;

— Une hypercholestérolémie ;

— Et une inversion du rapport protidique du sérum.

La nature et la coexistence de ces deux groupes de symptômes — nous les retrouvons dans l'observation n° 2 — orientent d'emblée le diagnostic dans la direction des xanthomatoses.

Nous nous proposons, dans ce chapitre, d'essayer de définir les xanthomatoses, la place qu'elles occupent dans la pathologie. A l'intérieur même de ce groupe morbide, la classification de THANNHAUSER et MAGENDANTZ nous permettra de préciser les rapports entre les diverses xanthomatoses et les différences qui les séparent. Quant à la cause de ces maladies, au mécanisme selon lequels ses troubles fonctionnels et ses lésions organiques se créent, les études faites dans ce sens n'ont fait que peu avancer notre connaissance de cette question ; nous terminerons par un bref aperçu de la pathogénie.

Qu'est-ce que les xanthomatoses ?

« La xanthomatose est caractérisée par l'hypercholestérolémie et des dépôts anormaux de cholestérol dans divers organes. » Cette définition simple de G. WELIN ne représente en fait qu'une « entrée en matière » destinée à donner une idée schématique de ce groupe complexe de maladies.

Il est aisé de se rendre compte de cette complexité en faisant observer avec CORDONNIER que des observations de malades présentant des troubles humoraux et indemnes de toute manifestation cutanée ont été publiées ; on peut voir de même, des xanthomes avec cholestérol et lipides normaux ; enfin, dans les cas s'accompagnant de troubles métaboliques généraux, le plus grand désordre semble régner dans les chiffres rapportés ; si le taux de cholestérol est le plus souvent augmenté, il arrive qu'il soit normal alors que celui des lipides totaux est perturbé, au point qu'on a pu se demander si la cause des xanthomes ne devait pas être recherchée davantage dans la direction d'un déséquilibre des lipides plutôt que dans l'hypercholestérolémie elle-même.

Une autre façon de définir les xanthomatoses est de préciser la situation qu'elles occupent dans la pathologie. Marcel SENDRAIL, dans une étude sur les « Syndromes de surcharge » définit ceux-ci comme des « états pathologiques liés à un trouble du métabolisme cellulaire que caractérise l'accumulation en excès, dans les parenchymes organiques, de substances qui participent normalement à leur constitution ». Dans ce cadre ainsi tracé, nous trouvons essentiellement les lipidoses et les glycogénoses.

Ce sont les lipides qui nous intéressent ici ; et l'on distingue les stéatoses et les lipoïdoses, selon que les éléments de surcharge appartiennent au groupe des graisses neutres ou à celui des lipoïdes :

a) Les triglycérides : ce sont les esters d'acide gras et de cholestérol. Ils sont le type même des substances de réserve, mais ils forment un tissu qui est loin d'être inerte ;

b) Les lipoïdes forment un groupe hétérogène ; ils comprennent :

1. Les phospholipides ou phosphatides, constitués d'acides gras, d'acide phosphorique et d'un corps azoté : glycérophospholipides aminés tels lécithines et céphalines ; aglycérophospholipides tels la sphyngomyéline ;

2. Les glycolipides ou cérébrosides : osolipides azotés non phosphorés, dont les plus remarquables sont la cérasine et la phrénosine ;

3. Les stérols, principes tout différents, qui sont des dérivés hydrogénés du phrénanthrène.

Sendrail divise les lipidoses en lipidoses parcellaires et en lipidoses des grands appareils. Parmi celles-ci, considérons par exemple, les lipidoses hépato-spléniques : si la surcharge consiste en triglycérides, nous avons affaire à une stéatose ; si la surcharge est dûe à une accumulation de phospholipides, nous sommes en présence d'une phospholipidose dont l'expression majeure est la maladie de Gaucher ; quant aux lipidoses à stérides, elles correspondent aux xanthomatoses hépatiques... On peut résumer schématiquement en disant : xanthomatose = état de surcharge dû aux stérides.

Classification de Thannhauser et Magendantz.

La xanthomatose est une affection hétérogène et correspond à des syndromes très différents. Ce sont Thannhauser et Magendantz, à la fois biochimistes et cliniciens, qui ont clarifié le mieux cet ensemble complexe. Dans un article paru en 1938, ils présentent une classification des xanthomatoses, qui permet d'y ranger à peu près tous les cas rapportés, ainsi qu'une vue d'ensemble de ce groupe.

Aussi pensons-nous qu'il est utile de la rappeler, avant de discuter la symptomatologie des deux observations.

I. — Xanthomatose primaire essentielle (cholestérose réticulaire métaplasique).

A) **Xanthomatose primaire essentielle du type hypercholestérolémique :**

1. Xanthome des tendons et des gaines des tendons ;
2. Xanthome tubéreux et plan ;

2a) Forme fruste ;

3. Cirrhose biliaire xanthomateuse ;
4. Xanthomatose de l'endocarde et des vaisseaux ;
5. Forme éruptive de xanthome cutané ;
6. Nids dispersés de cellules xanthomateuses dans la rate, le foie et les ganglions lymphatiques (peuvent être aussi présents dans le groupe B).

B) **Xanthomatose primaire essentielle du type normocholestérolémique:**

1. Xanthomes disséminés de la peau (localisés sur tout le corps, le cou, l'aisselle, les plis des genoux et des coudes, l'aine, la bouche et le larynx) ;
2. Xanthomatose osseuse du crâne, de l'épaule, du pelvis, des extrémités et de l'orbite ;
3. Atteinte xanthomateuse de l'hypophyse et du tuber cinereum avec des manifestations de diabète insipide. Xanthome du cerveau, de la moelle et de la dure-mère ;
4. Atteinte xanthomateuse des poumons et des plèvres avec une fibrose pulmonaire conséquente ;
5. Nids disséminés de cellules xanthomateuses dans la rate, le foie et les ganglions lymphatiques (peuvent être aussi présents dans le groupe A).

C) **Xanthomatose primaire essentielle du type combinant les types A et B.**

II. — Xanthomatose secondaire due a l'hyperlipémie.

1. Forme éruptive du xanthome ; *xanthoma diabeticorum ;*

2. Nids de cellules xanthomateuses dans la rate, les ganglions lymphatiques et le foie, avec ou sans splénomégalie (hyperplasie des grandes cellules, de Schultze, dans la rate, pendant la lipémie) ;

3. Lymphangite xanthomateuse (Lubarsch).

III. — Formations de cellules xanthomateuses localisées dans de vraies tumeurs *(Nexoxantho-endothelioma, fibro-sarcoxanthoma,* etc.*)*.

Bien que datant déjà de seize ans, cette classification a encore gardé à peu près toute sa valeur, et c'est à elle que l'on se rapporte le plus souvent (*Pathologie chimique,* édition de 1952, de Polonovski, par exemple).

Pathogénie.

Si nous savons que les xanthomatoses sont liées à un trouble métabolique des graisses, essentiellement du cholestérol, et que des dépôts lipidiques se forment au niveau de différentes régions de l'organisme, dans certaines cellules du système réticulo-endothélial — ces cellules prenant alors un aspect histologique caractéristique —, on n'a cependant pas réussi à élucider de façon beaucoup plus précise, le mécanisme pathogénique de ces affections, en dépit de nombreux travaux.

Dans ce domaine, c'est encore à Thannhauser et à Magendatz que l'on doit sans doute l'effort de mise au point et d'interprétation le plus appréciable. Dans leur ouvrage, ces auteurs rappellent les théories avancées avant eux.

Waldeyer, en 1871, considérait que les cellules des xanthomes, appelées plus tard « cellules spumeuses », étaient des cellules embryonnaires capables de former diverses sortes de

graisses et de les reperdre par un phénomène de dégénérescence. VIRCHOW décrivit les xanthomes disséminés de la peau comme de petits néoplasmes bénins. En accord avec cette opinion, les xanthomes furent, en général, considérés dans la littérature comme des « tumeurs bénignes », des « endothéliomes adipeux » pour de VINCENTIS. PONGSEN et KOEBNER acceptèrent l'opinion de WALDEYER, selon laquelle ces cellules, demeurées à un stade embryonnaire, produisent du fait de leur prolifération et de la métamorphose adipeuse, un « lipome embryonnaire ». Pour TOROCH, on aurait affaire à des anomalies de formation, plutôt qu'à de vraies tumeurs. PINKUS et PICK, en 1908, suggérèrent que la cause de la xanthomatose pouvait résider dans l'hypercholestérolémie. Cette hypothèse de « l'infiltration en cholestérol » de certaines cellules, dûe à une augmentation du cholestérol sérique, fut avancée après ASCHOFF ; et ses élèves démontrèrent que les cellules du système réticulo-endothélial étaient capables de prendre dans le sérum des substances similaires aux graisses. On pensait donc que l'excès de cholestérol sérique, dû à un trouble général du métabolisme du cholestérol, était pris et stocké par les cellules du système réticulo-endothélial ; une modification pathologique du tissu, formant les xanthomes, en résultait. Mais il manquait la preuve de ce désordre général du métabolisme qui aurait dû constituer le stade préalable. Dernière hypothèse, avancée par BLOCK et SCHAAF ; le cholestérol n'est qu'un élément d'un mélange très complexe de lipides dans le sérum, et cet ensemble de lipides n'est pas en solution dans le sérum, mais sous forme d'une émulsion finement dispersée ; ces lipides doivent maintenir entre eux certaines proportions normales, sinon il se produirait un désordre de l'émulsion lipido-aqueuse stable qu'est le sérum, avec, pour conséquence, une précipitation d'un ou de tous les éléments lipidiques du sang et des tissus, et formation de dépôts : ainsi se produirait la xanthomatose. Mais là encore, aucune épreuve ne vient soutenir cette supposition.

Après avoir ainsi rappelé toutes ces théories déjà émises, THANNHAUSER et MAGENDANTZ posent la question suivante : est-ce que la xanthomatose essentielle est dûe à un trouble géné-

ral du métabolisme du cholestérol, qui provoquerait un apport accru du cholestérol aux cellules du système réticulo-endothélial et un stocage du cholestérol et des lipides dans ces cellules (c'est la théorie de l'infiltration en cholestérol de L. PICK), ou bien, est-ce que ce trouble métabolique est seulement intra-cellulaire et limité à ces cellules ? Autrement dit, le problème est de savoir si la xanthomatose essentielle relève d'un désordre du métabolisme intermédiaire ou si elle est causée par un désordre métabolique de certaines cellules du système réticulo-endothélial. Ces auteurs estiment que le désordre métabolique du cholestérol est un désordre localisé à certaines cellules réticulaires ; il s'y produit un accroissement et un stockage du cholestérol principalement, mais aussi des autres lipides ; c'est ainsi que ces cellules deviennent des « cellules xanthomateuses ». Par contre, pour ce qui est de préciser la nature de ce trouble métabolique cellulaire, il n'est pas possible de le faire car nos connaissances actuelles du métabolisme ne sont pas suffisantes.

L'ancienne hypothèse selon laquelle le désordre est dû à une métaplasie embryonnaire de certains groupes de cellules est cependant identique avec l'idée qu'un désordre cellulaire est cause de la xanthomatose essentielle. On peut ainsi parler de la xanthomatose comme d'une « cholestérose métaplasique réticulaire », de la maladie de GAUCHER comme d'une « cérébrosidose métaplasique réticulaire » et de la maladie de NIEMANN-PICK comme d'une « sphyngomyélinose métaplasique réticulaire ».

Cependant le groupe des xanthomatoses secondaires est à distinguer de la xanthomatose primaire essentielle (cholestérose primaire essentielle). En contraste avec cette dernière, qui est une maladie de système résultant d'un trouble métabolique intracellulaire, la xanthomatose secondaire (forme éruptive de xanthome, formations de nids de cellules xanthomateuses dans la rate, les ganglions lymphatiques et le foie, hyperplasie des grandes cellules de SCHULTZE) est une maladie qui est dûe à un stockage de lipides que les cellules réticulaires prennent dans le sang. Une augmentation du cholestérol et des autres lipides

sériques, comme par exemple dans l'hyperlipémie dûe au diabète sucré, ou dans les hyperlipémies d'autres origines, constitue le stade préalable de la xanthomatose secondaire.

Les travaux effectués depuis n'ont pas augmenté sensiblement nos connaissances. Ils ont porté surtout sur le rôle des acides gras (NANTA, GADRAT et BAZEX), des facteurs lipotropes (SENDRAIL et BAZEX), du système nerveux, des glandes endocrines... On peut penser, avec CORDONNIER, qu'il vaudrait mieux « tenir compte des facteurs tissulaires, chercher pourquoi certains histiocytes et non tous, présentent la surcharge en cholestérol et en graisses neutres ; se demander pourquoi la topographie clinique des xanthomes est somme toute, assez monotone. Enfin, il faudrait reprendre, en les développant, les travaux d'ANITSCHKOW sur la production expérimentale des xanthomes chez le lapin ».

Mais parmi ces travaux plus récents, il est indispensable de signaler l'ouvrage très important de FROEHLICH A.-L. sur les xanthomatoses. Cette étude approfondie, basée sur les observations publiées dans la littérature (523 pour la seule xanthomatose essentielle), permet à l'auteur d'émettre plusieurs hypothèses. Ainsi, s'il admet que le caractère morphologique des lipoïdoses, et plus particulièrement des xanthomatoses, autorise leur classification dans un même cadre, ce groupement n'implique pas l'identité de la pathogénie. « Dans les thésaurismoses à gangliosides, à sphingomyéline ou à glucosides, et dans les tumeurs xanthelasmisées, le vice du métabolisme des graisses est à l'échelle cellulaire. La xanthomatose peut être conditionnée par des conditions locales dans certaines tumeurs et dans certains granulomes. Enfin, dans la xanthomatose essentielle, il s'agit d'une altération du système régulateur du métabolisme des graisses. » Le problème de la régulation de la lipémie est donc posé dans la xanthomatose essentielle ; et s'il apparaît à l'auteur qu'aucun facteur endocrinien n'est à retenir, il envisage pour expliquer l'hyperlipémie, un dérèglement de la fonction diencéphalo-hypophysaire.

De plus, par la confrontation des lésions anatomopathologiques et des résultats de l'analyse chimique, on constate que les xanthomes cutanés récents présentent une thésaurismose intracellulaire qui se caractérise par une teneur élevée en graisses neutres et un taux élevé de l'esterification du cholestérol. Au contraire, les xanthomes anciens contiennent une quantité considérable de cholestérol libre extracellulaire ; les graisses neutres sont réduites, les phospatides sont bas. Au niveau des xanthomes tendineux, il y a coexistence de lésions d'âge différent. Ces données conduisent FROEHLICH à la conception que les xanthomatoses ne deviennent que secondairement des cholestéroses, et qu'elles sont au début, des thésaurismoses mixtes dues à l'hyperlipémie.

Tant cette évolution de la composition chimique des xanthomes, que les caractères de l'hyperlipémie, que FROEHLICH considère due en majeure partie à l'augmentation du taux des graisses neutres, soulignent le rôle que ces dernières jouent dans la xanthomatose cutanéo-tendineuse.

DISCUSSION DE LA SYMPTOMATOLOGIE

Syndrome cutané.

Si nous prenons par exemple le cas de l'observation n° 1, nous relevons la présence d'un xanthome de la paupière supérieure droite ;

de deux volumineux xanthomes de la face postérieure du coude gauche et du talon droit réalisant une tumeur ferme du volume d'une prune ;

d'une infiltration diffuse des deux tendons d'Achille.

Nous allons rappeler l'aspect clinique de ces éléments, leur aspect histologique et discuter rapidement le diagnostic de ces signes cutanés.

Aspect clinique de ces trois groupes de lésions

Le xanthome palpébral se présente sous l'aspect d'une plaque jaune chamois à surface lisse, de dimensions variables, de forme fréquemment rectangulaire ; il peut siéger sur les paupières supérieures ou les paupières inférieures. Ces xanthomes palpébraux sont souvent symétriques.

Cette forme s'associe souvent à la forme tubéreuse : c'est le cas ici.

Le xanthome tubéreux est la forme la plus courante. Cette éruption est formée de papules peu nombreuses et de tumeurs dont certaines présentent des dimensions supérieures à celles d'une noix ; de couleur jaune chamois, elles sont dures et élastiques. On trouve deux ou trois grosses papules entourées de

quelques autres plus petites au niveau de chaque région. Ces papules siègent sur la face d'extension des articulations (coudes, talons, genoux, épaules) et sur les téguments qui recouvrent les tendons (tendon d'Achille). Dans des cas exceptionnels, ces éléments s'étendent en largeur et atteignent la dimension de la paume d'une main.

Les xanthomes des tendons et des gaines des tendons présentent des caractères à peu près semblables. Parmi les travaux concernant cette catégorie de xanthomes, nous citerons la thèse de LEMONNIER (Bordeaux, 1952) qui s'appuie sur 25 observations.

La systématisation de ces lésions cutanées, en xanthomes plans et xanthomes tubéreux (il faudrait y adjoindre les xanthomes disséminés), donnée par SENDRAIL et BAZEX, est, depuis URBACH, communément admise. Cependant, WATRIN distingue le xanthelasma d'une part : caractérisé par des taches ou des papules plus ou moins saillantes, parfois volumineuses, de teinte jaune, acquises ou congénitales, toujours multiples, et qui sont dues à un dépôt d'éthers de la cholestérine dans les cellules conjonctives, les histiocytes du derme, et le xanthome d'autre part qui est une tumeur presque toujours unique, dure, fibreuse, constituée par une hyperplasie tumorale des histiocytes qui se chargent secondairement d'esters de la cholestérine.

Histologie

Ces nodules ou ces plaques sont caractérisés par un infiltrat de cellules fusiformes ou ovalaires, soit mononucléées, soit multinucléées, à protoplasma alvéolaire constitué par de petites logettes juxtaposées et bourrées de gouttelettes de lipoïdes. La présence de ces cellules est caractéristique des xanthomes et ont été étudiées par TOUTON ; elles sont désignées communément sous le nom de cellules spumeuses ou cellules de TOUTON. Disséminées entre ces éléments se trouvent souvent des cellules géantes multinucléées.

Au niveau des téguments, les cellules spumeuses sont tassées dans le corps papillaire et dans le derme. Il n'existe classiquement aucun dépôt extracellulaire de lipoïde. Les vaisseaux sont souvent sclérosés. L'épiderme sus-jacent n'est en général pas modifié. La coloration jaune du xanthome est dûe à la présence de carotène, pigment exogène considéré comme à l'origine de la vitamine A.

Dans les éléments anciens, il se produit une réaction scléreuse importante et les cellules xanthomateuses se raréfient.

Diagnostic

Au point de vue clinique, le diagnostic est facile. Le xanthome défini comme une nodosité ou une plaque jaune chamois, dure, élastique, faisant corps avec le derme est déjà caractéristique. De plus, l'aspect histologique d'un amas de cellules de TOUTON dans le derme, avec quelques cellules géantes multinucléées renforce le diagnostic clinique. Ainsi caractérisé, le xanthome n'a aucun rapport avec le pseudo-xanthome élastique de DARIER, les ganglioneuromes multiples de la peau, le syndrome de DANLOS.

Dans l'observation n° 1, l'examen histologique des xanthomes n'a pas été fait. Notons à ce propos que la présence de cellules xanthomateuses ne suffit pas à établir le diagnostic de xanthome. On retrouve en effet ces cellules, en plus ou moins grand nombre, ailleurs : de façon générale, remarquent SENDRAIL et BAZEX, « toutes les dermatoses inflammatoires ou néoplasiques peuvent subir une dégénérescence graisseuse ; de véritables cellules xanthomateuses se développent sans que l'on soit en droit de porter le diagnostic de xanthome qui, somme toute, doit être un terme réservé à un processus de prolifération pur de certaines cellules histiocytaires ».

Syndrome bio-chimique.

Dosage des lipides

Dans le cas de xanthomes tubéreux ou de xanthomes des tendons et des gaines des tendons décrits dans la littérature, les

taux concernant les lipides du sérum chez ces malades, montrent des anomalies dans la plupart des cas. La valeur du cholestérol est souvent élevée, et cette augmentation est largement dûe à un cholestérol estérifié, lui-même élevé ; ainsi le rapport cholestérol et cholestérol estérifié est soit normal, soit modifié en faveur des esters. THANNHAUSER et MAGENDANTZ estiment que l'inversion de ce rapport suggère une atteinte du foie quoique les signes cliniques d'une affection hépatique manquent et qu'il n'y ait aucun cas d'ictère.

De plus, chez ces malades atteints de xanthomatose, l'augmentation du cholestérol dans le sérum et dans les tissus est accompagnée par celle très nette des lécithines et des céphalines. Par contre, la sphingomyéline n'est que très peu augmentée. Enfin, THANNHAUSER et MAGENDANTZ estiment que les glycérides sont eux aussi considérablement élevés.

Dans les deux observations qui nous intéressent ici, le cholestérol est élevé modérément dans la première ; beaucoup plus nettement dans la deuxième : les stérides sont multipliés par 3 ou 4, par rapport au taux normal.

	Taux normal	Observ. n° 2	Observation n° 1		
			Labor. Tondu	Labor. Tondu	Pr. Tayeau
Lipides ttaux	4,5 à 9 g/l.	18 g/l.	9,50 g/l.	9,50 g/l.	9,30 g/l.
Ac. gras tot.	2 à 4,5 »	5,1 »			
Cholest. total	1,5 à 2,8 »	4,5 »	3,10 »	2,15 »	4,5 »
Cholest. libre	0,4 à 0,7 »	1,6 »	1,05 »		1,25 »
Chol. estérif.	1 à 1,3 »	2,9 »	2,05 »		3,25 »
Chol. estérif. / Chol. total	0,6 à 0,7	0,65	0,65		0,70

Par contre, la proportion de cholestérol estérifié reste inchangée.

Dans l'observation n° 1, la recherche des lipoïdes autres que le cholestérol, n'a pas été faite. Dans l'observation n° 2, où leurs taux ont été recherchés, on constate que si les phospholipides sont à 5,50 g.-litre, au lieu du chiffre normal de 1,5 grammes à 2,5 grammes, soit le double, la fraction des glycérides neutres est normale. Il est à noter, dans cette observation, qu'une partie des phospho-amino-lipides est de nature inconnue. De même, il reste une proportion notable, soit 2 à 3 g.-litre de substances lipoïdiques, elles aussi, indéterminées.

Dosage des protides

Nous venons de voir que pour les lipoïdes, le désordre n'atteignait pas seulement le cholestérol ; de même, les lipoïdes ne sont pas les seuls à être en jeu. On va voir que les protéides aussi participent au syndrome humoral. On conçoit aisément que le trouble du métabolisme ne soit pas limité strictement au seul cholestérol : en effet, une bonne partie des lipides est masquée par une combinaison avec les protides ; dans ces complexes lipido-protidiques très stables, ce sont précisément les lipides qui cimentent les diverses fractions de la particule, facilitent les échanges entre les différentes phases et président à leurs propriétés émulsionnantes. Les acides gras et leurs dérivés se disposent à la surface des micelles ; les savons et les lécithines provoquent l'émulsion des graisses dans l'eau, le cholestérol entraîne l'émulsion de l'eau dans les graisses. Ce qui fait dire à Nanta et Bazex : « Il y a donc un antagonisme lipoïdique ; et cette image nous rend compte à la fois de la nature du déséquilibre global des graisses qu'entraîne toute altération de l'une des fractions des lipoïdes et des retentissements de cette atteinte sur l'état colloïdal aussi bien que sur l'activité générale des protéines ».

Le dosage des protides totaux, dans les deux observations, ne montre rien de spécial.

Dans l'observation n° 1, le rapport albumine/globuline est inversé, par diminution du taux de l'albumine et augmentation du taux des globulines.

Des électrophorèses ont été pratiquées ; nous réunissons dans deux tableaux les résultats obtenus par le procédé « en milieu liquide » :

Observation n° 1	Taux normal	Laborat. Pellegrin-Tondu		Pr. Tayeau
		Sept. 53	Février 54	
Protides totaux	75 g./l.	75	67	67,8
Albumine	50 g./l.	34	34	
Globuline	30 g./l.	41	33	
Rapport A/G	1,6	0,83	1,05	
Albumine	56 % des prot.	45	50,7	
Globuline $\alpha 1$	8 %	5,3	2,8	↗
$\alpha 2$		14,6	9,9	
β	16 %	8,8	14,1	
γ	20 %	26,2	22,5	

N. B. : Les résultats de l'électrophorèse sont ici en pourcentages ; nous avons indiqué, comme pourcentages normaux, ceux donnés par Benhamou et Pugliese. Mais il faut savoir que les proportions de diverses fractions varient de façon notable d'un individu à l'autre.

La valeur des α 1 globulines est normalement supérieure à la moitié de celle des $\alpha 2$ globulines ; par exemple pour LOEPER : $\alpha 1 = 4{,}5$, $\alpha 2 = 7{,}5$; pour PETERMAN, YOUNG et HOGNESS : $\alpha 1 = 6{,}2$ %, $\alpha 2 = 9{,}2$ % (POLONOVSKI).

Dans l'observation n° 1, en plus de l'augmentation des globulines, nous avons surtout un pourcentage élevé de globulines de type $\alpha 2$.

Dans l'observation n° 2, dont les résultats sont groupés plus bas, il y a une fraction anormale de globulines, de type β' : elles ont une mobilité intermédiaire entre β et γ ; ces dernières ont disparu.

Observation n° 2	Taux normal	Résultats obtenus
Albumines	40 à 50 g./l.	50
Globulines $\alpha 1$	3 à 4 g./l.	3
$\alpha 2$	4,5 à 7 g./l.	
β	8 à 9 g./l.	8
		β' 28
γ	7 à 10 g./l.	0

N. B. : Ici, les résultats de l'électrophorèse notés en grammes par litre ; les chiffres considérés comme normaux sont ceux que donnent les auteurs de l'observation n° 2.

L'électrophorèse sur papier filtre est un procédé plus rapide et moins onéreux. On ne cherche pas à déterminer des mobilités avec précision, mais à comparer le sérum du malade avec un sérum normal, soumis aux mêmes opérations, sur la même bande de papier. Le diagramme ainsi obtenu, dans l'observation n° 2, est légèrement différent de celui obtenu par le premier procédé, car les globulines γ apparaissent ici à peu près normales. Une augmentation des globulines β1, est la seule anomalie visible. Les auteurs pensent donc, que le complexe β' serait dû à une association des globulines β avec les globulines γ ; de plus, ils insistent sur l'intérêt d'associer les deux procédés d'électrophorèse.

Il nous est possible déjà, de préciser la place qu'occupent ces observations dans la classification des xanthomatoses : ce sont des xanthomatoses hypercholestérolémiques. Il est facile en effet d'éliminer les xanthomatoses normocholestérolémiques essentielles qui se manifesteraient soit par un xanthome disséminé tout à fait différent par la situation de ses éléments, leur coloration et leur taille, soit par une atteinte du cerveau et du système nerveux, des os, des poumons, des ganglions lymphatiques ou encore par un diabète insipide.

La deuxième question qui se pose est de savoir si nous avons affaire à une xanthomatose hypercholestérolémique essentielle primitive ou bien secondaire. Dans les xanthomatoses secondaires, les signes cutanés sont différents de ce qu'ils sont ici ; il s'agit d'une forme éruptive qui a été décrite sous le nom de *xanthoma diabéticorum ;* ce n'est pas une maladie de système, mais seulement une conséquence de la lipémie élevée. Or, dans nos deux observations, nous ne trouvons aucune affection hyperlipémiante concomitante, par exemple, un diabète, une maladie de Von Gierke, une néphrose lipoïdique, un ictère par obstruction...

Nous sommes donc en présence de deux cas de xanthomatose essentielle primitive hypercholestérolémique.

Syndrome cardio-vasculaire.

Dans l'observation n° 1, nous relevons plusieurs symptômes d'atteinte cardiaque ou vasculaire. Dans les antécédents personnels, en février 1951, on a noté une crise angineuse, avec un souffle d'insuffisance mitrale et une hypotension artérielle ; après examen électro-cardiographique, le diagnostic d'infarctus postérieur a été établi. En avril 1951, nouvelle crise d'angor, et, à partir de juin, le malade est hospitalisé à plusieurs reprises pour insuffisance cardiaque.

Quand le malade est examiné à sa première hospitalisation, à l'Hôpital militaire Robert-Picqué, en septembre 1953, il présente un aspect fatigué, il est très pâle ; pas de phénomène douloureux, seulement de la dyspnée d'effort et une sensation de compression thoracique. Il tousse un peu, ne crache pas. Pas de fièvre, pouls à 108. Tension artérielle : 10-7. Au point de vue physique, le malade a un souffle d'insuffisance mitrale, une hépatomégalie importante débordant le rebord costal de quatre travers de doigt, douloureuse à la palpation. L'examen pulmonaire est négatif. Pas d'œdème périphérique. La diurèse est de 500 cc.

La radiographie montre une hypertrophie ventriculaire gauche et une saillie de l'aorte ascendante.

Enfin, l'électrocardiogramme objective une petite onde Q en D1 et D2 et VL avec sous dénivellation de ST dans ces trois dérivations, et T1 négatif ; en précordiales, une petite onde Q en V4, V5 et V6 avec sous-dénivellation marquée de ST : ce tracé montre des séquelles d'infarctus antéro-latéral.

Nous avons ainsi rappelé tous les symptômes pouvant se rapporter au système cardio-vasculaire ; ils permettent de conclure l'existence, chez ce malade, d'au moins deux infarctus du myocarde successifs, avec crises angineuses, et d'un état d'insuffisance cardiaque notoire.

Le malade de l'observation n° 2 présente lui aussi des symptômes d'atteinte cardio-vasculaire. Il est intéressant, dans ce second cas, de noter en plus, dans les antécédents familiaux,

l'existence chez plusieurs membres de sa famille, d'angine de poitrine. Nous y reviendrons plus loin.

Rapports du cholestérol avec l'athérosclérose

Doit-on s'étonner de la coexistence de ce syndrome cardio-vasculaire chez ces malades atteints de xanthomatose primitive hypercholestérolémique ?

La présence en quantité importante du cholestérol et des lipides dans les plaques athéromateuses est bien connue. La réalisation à l'aide d'un régime riche en graisses, de l'athérome expérimental du lapin, le dosage du cholestérol sanguin, chez les athéromateux montrant une élévation, discutable individuellement, mais valable statistiquement, l'intradermoréaction au cholestérol souvent positive dans l'athérome et bien d'autres faits anatomiques, expérimentaux, cliniques ou biologiques permettent d'affirmer qu'il existe une relation étroite entre le métabolisme du cholestérol et le développement des lésions athéromateuses (Jouve).

Mais si cette relation existe, il est difficile d'en préciser la nature ; on ne peut même pas affirmer que la pathogénie de l'athérosclérose se résume à un dérèglement du métabolisme lipidique. Dans un article sur la pathogénie de l'athérosclérose, Jouve fait le point de la question. Si la théorie classique estimait que l'athérosclérose était une conséquence de la sénescence artérielle, les troubles du métabolisme constituant un facteur aggravant, mais accessoire, Katz croit pour sa part, que ce n'est pas cette sénescence artérielle (artériose hyperplastique) qui est la cause la plus habituelle de la mortalité chez l'homme, mais bien l'athérosclérose elle-même, étroitement liée à un trouble du métabolisme des graisses. La plupart des auteurs actuellement, pensent que les lésions pariétales sont la conséquence d'un trouble apporté par la voie sanguine, et que ce trouble affecte essentiellement le métabolisme des lipides. En schématisant (Jouve),

la formation des dépôts lipidiques dans l'*intima* dépend de deux éléments : l'état des cellules pariétales et celui des molécules lipido-protidiques du plasma ; ces deux éléments pouvant être altérés par des mécanismes divers. Si la paroi est altérée, il suffirait d'une dyscolloïdité plasmatique modérée ; si la paroi est saine, la pénétration ne pourrait alors s'effectuer qu'à la faveur d'un trouble lipido-protidique important. L'eucolloïdité du plasma n'est pas fonction de la surcharge cholestérolique ; cependant, si celle-ci est importante, une faible dispersion des molécules est à peu près inévitable. Ainsi s'expliqueraient les relations de certaines affections et des régimes hypercholestéroliques avec l'athérosclérose.

Le syndrome de Muller

La sclérose coronaire, symptôme de xanthomatose est un fait bien établi et relativement fréquent. MONTGOMERY et OSTERBERG, en 1938, estimaient à 27 % le taux de ces malades porteurs de sclérose coronarienne ou manifestant des signes de défaillance cardiaque. Plus récemment, en 1952, BRISKAS, DOLIOPOULOS et LAHAM évaluent à 85 % la fréquence de l'atteinte du cœur et des coronaires dans les cas de xanthomatoses.

H. SIEGMUND ayant observé, à l'autopsie de deux frères affectés de xanthomatose des téguments, un semis de nodules lipoïdiques sur les valvules du cœur, l'endartère, l'aorte et la plupart des gros vaisseaux, n'hésita pas à étendre au système circulatoire le concept de maladie par surcharge lipidique. C'est aussi cette idée que défendit MULLER, et à la suite de ses travaux on dénomme parfois cette association, le syndrome de MULLER.

Au point de vue anatomo-pathologique, la plupart des auteurs ont constaté qu'il est impossible de distinguer cette athéromatose associée ou compliquant une xanthomatose, des autres athéromatoses. Ce sont les lésions des coronaires les plus graves, mais on en retrouve aussi au niveau des autres vaisseaux : outre l'aorte, les artères pulmonaires, les carotides, les sous-clavières, les iliaques, les fémorales, les artères rénales, les artères de la base

du cerveau ; quelques cas de claudication intermittente ont été décrits comme complications de xanthomatose.

L'angine de poitrine apparaît souvent très tôt, quelques fois avant l'âge de cinq ans. La mort soudaine peut survenir par une occlusion des coronaires, une atteinte clinique des valvules mitrales (soit un rétrécissement, soit une insuffisance) ; le rétrécissement aortique semble moins fréquent.

Rappelons enfin que les atteintes cardio-vasculaires ne sont pas associées avec toutes les xanthomatoses cutanées (Englebert et Newman B.A.). C'est surtout avec les xanthomes tubéreux et tendineux, qui s'accompagnent le plus souvent d'hypercholestérolémie, et aussi avec le xanthome des paupières, que l'on retrouve cette extension de la maladie au niveau du système circulatoire. Ainsi se trouve renforcé le diagnostic de xanthomatose primaire essentielle hypercholestérolémique que nous avions porté dans le chapitre précédent.

L'Hepatomégalie.

Nous venons de voir dans nos deux observations que le processus xanthomateux avait retenti sur l'appareil circulatoire. La généralisation porte-t-elle sur d'autres appareils ?

La nature même de cette affection nous amène à considérer le foie. Dans l'observation n° 1, le foie est au début un foie d'insuffisance cardiaque ; mais après traitement tonicardiaque et lorsque les signes fonctionnels de cette insuffisance s'améliorent, le foie reste volumineux de façon importante ; il est ferme et n'est plus douloureux. De plus, chez ce malade qui a été très pâle, on note dans les urines un fort excès d'urobiline. La réponse au test de Mac Lagan est 10 unités Vernes.

Dans l'observation n° 2, le seul signe pouvant se rapporter à une atteinte hépatique est une hépatomégalie limitée : un travers de doigt au-dessous des fausses côtes. Le test de Mac Lagan donne ici aussi 10 unités ; la céphaline-cholestérol : 0. Dans cette observation, le foie paraît donc pratiquement normal.

Nous allons maintenant discuter cette participation hépatique dans le cas n° 1 et tout d'abord peut-on parler ici de cirrhose biliaire xanthomateuse ?

La cirrhose biliaire xanthomateuse

Le tableau en est constitué par l'association d'une éruption xanthomateuse et d'une cirrhose hépato-splénomégalique avec ictère chronique ; il s'y joint un syndrome biologique.

L'éruption xanthomateuse est parfois limitée au niveau des paupières mais le plus souvent elle est considérable au niveau de la peau et même des muqueuses ; elle repose souvent sur un fond de mélanodermie. Sa disparition spontanée est rarement observée.

L'ictère existe le plus souvent depuis six mois à un an au moment où les xanthomes apparaissent. Il s'installe de façon insidieuse. C'est un ictère chronique, sans décoloration des selles, sans signe infectieux.

L'hépatomégalie est constante, souvent considérable. La rate est augmentée de volume, deux fois sur cinq. Rappelons qu'accessoirement, on peut observer de l'anorexie, des phénomènes dyspeptiques après absorption de graisses, une perte de poids progressive, une adénopathie généralisée et modérée.

Les femmes sont plus souvent atteintes.

L'évolution est variable : la mort peut survenir dans les deux ans ou au contraire, la survie peut dépasser dix années. Le malade meurt d'insuffisance hépatique grave, ou bien d'hémorragies digestives ou d'une affection intercurrente.

Le syndrome biologique fait penser à un ictère obstructif. La galactosurie est négative ; la phosphatasémie élevée. Les réactions de floculation sont négatives, c'est du moins l'avis de CATTAN ; pour FROEHLICH par contre, ces réactions sont toutes fortement positives. Par ailleurs, si CATTAN estime que l'équilibre protidique est peu perturbé, FROEHLICH trouve les protéines augmentées, avec une élévation importante des globulines. Mais

surtout l'hyperlipémie est constante et considérable, en rapport avec des taux de phospholipides et de cholestérol très augmentés ; pour FROEHLICH, le rapport phosphatides/cholestérol s'élève et atteint souvent 2. Les graisses neutres sont à peu près normales. La lipémie enfin, tend à diminuer au fur et à mesure que la maladie évolue.

Si maintenant, nous comparons ce tableau de la cirrhose biliaire xanthomateuse avec notre observation, nous remarquons qu'il existe entre eux des différences importantes. Dans la cirrhose biliaire xanthomateuse, l'ictère qui dure plusieurs ans est pratiquement constant ; tout au plus est-il de caractère intermittent ; le plus souvent, il précède largement la période où apparaissent les xanthomes cutanés. Dans l'observation n° 1, il n'y a pas ictère. Il n'y a pas non plus un cholestérol extrêmement élevé. Les lipides totaux sont d'un taux à peu près normal. Les caractères mêmes de l'éruption ne sont pas ceux que l'on retrouve la plupart du temps dans la cirrhose biliaire xanthomateuse.

On peut donc facilement repousser ce diagnostic.

La maladie de Bürger-Grütz

A propos de cette hépatomégalie, ne pourrait-on pas envisager l'éventualité d'une maladie de BURGER-GRUTZ ? On a décrit le développement de grandes zones de cellules xanthomateuses dans le foie, et spécialement dans la rate ; en l'absence d'ictère et de cirrhose, on trouve cependant un grand foie et une grande rate. Cette affection n'entre pas dans le cadre des xanthomatoses proprement dites ; c'est une lipoïdose de la peau et des muqueuses associée à une hépato-splénomégalie. Il n'existe qu'un seul cas de cette maladie ; il a été décrit par BURGER et GRUTZ.

Il s'agit d'un garçon de onze ans dans les antécédents duquel on notait seulement la consanguinité des parents. La maladie semble avoir débuté dans les premières années de la vie par une éruption de tumeurs jaunâtres siégeant sur les joues, les bras, les genoux.

Rappelons brièvement les principaux traits cliniques, biochimiques et les données de la biopsie cutanée. Cliniquement. cet enfant a présenté une éruption de type xanthomateux, sans prurit, de l'enrouement, enfin, un foie et une rate très augmentés. L'examen du sérum montre :

Lipoïdes totaux	9,47 g. p. litre
Cholestérol libre	3,10 » » »
Esters du cholestérol	3,75 » » »
Phosphatides et lécithines	0,50 » » »

Mis à un régime pauvre en graisses, la splénomégalie et l'hépatomégalie ont rétrocédé, l'hyperlipoïdémie n'a pas été modifiée. Dans le derme, il y a des dépôts lipoïdiques extra-cellulaires et intra-cellulaires. Il semble qu'il se soit agi de phosphatides ; enfin, on ne trouve que très peu de cellules xanthomateuses.

Le caractère congénital de la maladie de BURGER-GRUTZ paraît être un argument que l'on puisse opposer à ce diagnostic, à défaut des biopsies des xanthomes cutanés qui n'ont pas été faites. Il faut cependant signaler que NANTA, SENDRAIL et BAZEX ont publié en 1940, l'observation d'une jeune malade de 23 ans, atteinte d'une xanthomatose généralisée (paupières, coudes, genoux), d'une hépato-splénomégalie avec subictère et légère insuffisance hépatique et d'une hypercholestérolémie avec hyperlipidémie. La biopsie hépatique révèle une cirrhose biveineuse annulaire avec discrète surcharge soudanophile. A la biopsie cutanée, apparaissent des infiltrats lipidiques du derme à la fois intracellulaires et extra-cellulaires, comme il en est décrit dans le type de BURGER-GRUTZ, sans cellules spumeuses ; l'examen chimique établit que les dépôts sont formés de cholestérol et de phospholipides.

Cette dernière observation montre un cas qui se situe entre les xanthomatoses type THANNHAUSER et la maladie de BURGER-GRUTZ ; le tableau clinique rappelle les premières ; cependant les auteurs préfèrent rapprocher davantage ce cas de transition de la maladie de BURGER-GRUTZ, du fait des aspects histologiques

ainsi que du taux élevé des lécithines dans le sang et de la présence de lipides phosphorés dans la peau. Or, dans cette observation de NANTA, SENDRAIL et BAZEX, ce cas si proche de la maladie de BURGER-GRUTZ, n'est pas congénital. Ce dernier caractère, donc, n'est pas une objection tellement valable, comme on pouvait le penser plus haut.

En raison de ces similitudes : éruption cliniquement de type xanthomateux, foie hypertrophié, hyperlipémie, hypercholestérolémie (signalons aussi la pâleur du sujet, l'urobilinurie), il nous a paru légitime de rapprocher l'observation n° 1 de la maladie de BURGER-GRUTZ, ou du moins d'un cas voisin et qui est un fait de transition entre cette lipoïdose et les xanthomatoses. Cependant, outre le caractère vraiment exceptionnel de cette lipoïdose, le diagnostic pour être valablement envisagé, devrait s'appuyer, c'est évident, sur l'examen histochimique et histologique d'une biopsie d'un élément cutané.

Autres modalités possibles de cette hépatomégalie

C'est pourquoi après avoir repoussé le diagnostic de cirrhose biliaire xanthomateuse, nous considérons celui de la maladie de BURGER-GRUTZ comme une hypothèse possible mais somme toute peu probable, du fait de l'extrême rareté de cette affection.

Cette remarque faite, comment pourrait-on envisager autrement l'existence de ce gros foie, dont le contexte clinique permet de supposer qu'il est lié au trouble xanthomateux ?

THANNHAUSER et MAGENDANTZ estiment qu'il est rare de voir une atteinte du foie dans les cas où les xanthomes plans, tubéreux ou des gaines tendineuses des tendons, existent depuis longtemps, en dehors de tout ictère.

SENDRAIL et BAZEX, par contre, pensent que bien des affections chroniques hépatiques ou spléniques peuvent coexister avec les xanthomes. Cette coexistence est si habituelle, selon eux, qu'en présence de xanthomes, il est de bonne règle d'explorer l'état du foie et de la rate et que l'on a l'habitude d'attribuer à ceux-ci l'existence des xanthomes.

Cependant, WILKINSON, HAND et FLIEGELMAN se sont livrés à une étude de 159 cas sur l'hypercholestérolémie familiale essentielle. Ils n'ont trouvé aucun cas de cirrhose biliaire. Une augmentation de volume du foie existait dans cinq cas de sujets présentant de l'hypercholestérolémie et dans trois cas de ceux ayant un cholestérol sanguin normal. Aucun des huit n'avait une histoire d'ictère, ni d'augmentation de l'urobiline dans les urines; l'hépatomégalie était inexpliquée.

Peut-être cette atteinte hépatique correspond-elle à ces nids de cellules répandus dans de petites surfaces du tissu hépatique et splénique ; ils se présentent comme des taches jaune safran, de la taille d'une tête d'épingle. THANNHAUSER et MAGENDATZ ont insisté sur le fait qu'ils constituaient une atteinte hépatique différente de la cirrhose biliaire xanthomateuse.

En résumé, il semble qu'il y a eu une atteinte hépatique en rapport avec la xanthomatose. Ce n'est pas une cirrhose biliaire xanthomateuse. La nature de cette atteinte, *a fortiori* en l'absence de biopsies cutanées et hépatiques, n'est pas connue.

Tendance familiale.

En terminant la discussion des principaux syndromes de ces xanthomatoses généralisées, nous nous devons de signaler la tendance familiale, très fréquente dans ces affections. C'est ainsi que l'observation n° 2 nous en fournit un exemple.

Classiquement, dans beaucoup de dyslipoïdoses, on admet une hérédité en récessivité simple, mais dans certaines observations, la transmission s'est faite en dominance, et avec TOURNIAIRE, on a remarqué que la dominance devient plus fréquente « si l'on indique dans les pedigrees, les anomalies diverses qui s'apparentent étroitement avec ces dyslipoïdoses et alternent souvent dans les mêmes familles ». On peut admettre, avec FROEHLICH, que la xanthomatose essentielle est une maladie le plus souvent héréditaire ; le facteur héréditaire est irrégulièrement dominant.

PRONOSTIC

L'évolution d'un xanthome est habituellement bénigne (LEMONNIER). Mais le caractère généralisé de cette xanthomatose aggrave singulièrement le pronostic, particulièrement la sclérose coronarienne. Pour ENGLEBERT et NEWMAN, il n'apparaît pas de différence entre l'évolution de cette sclérose coronarienne et de l'athérosclérose des coronaires d'une autre origine. Il est important de noter que le malade de l'observation n° 1 a déjà eu au moins deux infarctus du myocarde diagnostiqués.

Cependant, pour les mêmes auteurs, la possibilité de modifier ou d'arrêter la progression de ce type d'affection par la thérapeutique, est davantage pleine d'espoir dans cette athérosclérose dûe à la xanthomatose.

TRAITEMENT

Traitement chirurgical.

On n'a recours à l'extirpation d'éléments cutanés que lorsqu'ils sont bien limités, nuisent à l'esthétique et lorsque la thérapeutique médicale longtemps prolongée n'a donné aucun résultat.

La cure diététique.

Elle consiste en la réduction, voire la suppression plus ou moins complète des aliments fortement cholestérogènes ; cependant le régime doit rester équilibré. Pour WELIN, s'il n'y a pas d'effet immédiat sur le taux de cholestérol sanguin après quatre semaines d'un régime pauvre en cholestérol, il faut prescrire un régime pauvre en stérols animaux, c'est-à-dire, sans lait, beurre, fromage et autre graisse animale. Cependant pour beaucoup d'auteurs, il n'y a pas de rapport entre le régime et la cholestérolémie. Seule l'ingestion d'un grande quantité de cholestérol peut produire une hypercholestérolémie transitoire. On conçoit donc que dans les conditions habituelles d'une diététique normale, les fluctuations du cholestérol sanguin restent de faible importance et ne sont guère influencées par le régime.

Les médicaments.

Les corps proposés pour abaisser le cholestérol sanguin anormalement élevé sont extrêmement nombreux, mais aucun d'entre eux ne semble posséder une activité unanimement reconnue.

SENDRAIL et BAZEX sont favorables à l'insuline associée à un régime relativement riche en hydrates de carbone ; ou encore à

l'huile iodée sous forme d'injections intramusculaires de lipiodol ; de GRACIANSKY, GRUPPER, CECCALDI et DALION ont publié un cas de xanthomatose amélioré par le traitement à l'héparine, ainsi que CORDONNIER. L'action des facteurs lipotropes a été particulièrement étudiée par SENDRAIL et BAZEX ; les résultats sont souvent contradictoires. La thyroïdine diminue électivement la cholestérolémie dans les xanthomatoses essentielles (FROEHLICH). D'autres produits ont été proposés.

Dans l'observation n° 2, les auteurs sont satisfaits du traitement par une extrait pancréatique mixte riche en hormone lipocaïque et contenant de 4 à 5 unités d'insuline par dose injectable (polypancrine : 2 centimètres cube intramusculaire par jour, pendant trente jours). La diminution des lipides fut très rapide, celle du cholestérol sanguin moins prononcée, mais le diagramme électrophorétique fut considérablemnet modifié. Les auteurs proposent de continuer ce traitement pancréatique en l'associant à un régime alimentaire contenant un minimum de lipides indispensables (apportant les vitamines liposolubles et les acides gras polyéthyléniques) et aussi pauvre en carotène que possibe, supplémenté en vitamine A, inositol et vitamine C.

Le phényl-acétate de sodium.

Dans l'observation n° 1, outre la thérapeutique destinée à lutter contre l'asystolie, on a donné au malade de la méthionine et un médicament hypocholestérolémiant : le phényl-acétate de sodium. Du 10 au 30 décembre 1953, le malade reçoit 6 comprimés de 0,40 grammes par jour, de ce produit ; ce fut pratiquement la seule thérapeutique dans ce sens. Les chiffres des dosages se sont modifiés ; en ne considérant que ceux donnés par le laboratoire du Groupe Pellegrin-Tondu, le premier examen datant de septembre 1953, le deuxième de février 1954, on constate que le cholestérol total est passé de 3,10 g./litre à 2,15 g./litre. il y a eu aussi une diminution très importante des globulines (surtout des globulines de type $\alpha 1$ et $\alpha 2$).

Nous constatons que la baisse du cholestérol atteint 30 % du taux initial ; cette différence est appréciable. Faut-il la mettre sur le compte de ces variations spontanées du taux d'un lipoïde que l'on note parfois, à l'état pathologique, chez un même sujet ? C'est ainsi que dans la maladie de SCHULLER-CHRISTIAN, CHIARI remarque en un mois, une baisse de 2,56 g. par litre de cholestérol, à 1,85 grammes (NANTA et BAZEX). Dans la xanthomatose essentielle, de nombreux auteurs ont aussi constaté des variations journalières et cycliques importantes du cholestérol (FROEHLICH).

Dans les travaux portant sur un nombre important de malades, dont nous allons parler ensuite, les auteurs estiment qu'à partir de 7 %, la baisse du cholestérol est significative. Ici, nous n'avons qu'un seul cas traité. Il est donc plus prudent de ne rien affirmer ; nous pouvons cependant penser qu'il y a eu une action efficace, d'autant plus que les travaux que nous allons rappeler confirment largement ces résultats. Même la durée courte de notre traitement n'est pas un argument qui puisse faire nier l'action du phényl-acétate de soude.

Signalons que la baisse des globulines et l'élévation du rapport albumines/globulines sont conformes aux résultats de l'étude de l'action pharmacodynamique de ce produit, encore que la baisse porte en principe sur les β globulines, et qu'ici, elle porte sur les α globulines.

COTTET et REDEL sachant que les simplifications de molécules de stérols ont parfois abouti à des corps physiologiquement actifs, ont cherché à simplifier la molécule des acides biliaires ; parmi les nombreux produits réalisés, ils ont surtout étudié l'acide phényl-acétique ou 22 TH qui avait sur le rat une action cholérétique particulièrement efficace. C'est ensuite que ces auteurs se sont demandé si le 22 TH n'avait pas une action hypocholestérolémiante :

1° Le pouvoir cholérétique de ce corps favorisant l'élimination biliaire du cholestérol ;

2° Les acides acétiques distribués jouant dans l'organisme le rôle de faux métabolites et perturbant ainsi la synthèse du cho-

lestérol endogène, — les acétates sont importants pour cette synthèse —.

L'expérimentation animale et les essais cliniques ont prouvé que cette hypothèse de travail se vérifiait.

Etude expérimentale

La preuve expérimentale de l'action hypocholestérolémiante du sel sodique de l'acide phényl-éthyl-acétique a été apportée sur le rat mâle normal. On a observé un abaissement moyen du cholestérol total de 6,7 % à 10 %, statistiquement significatif. D'autres expériences ont confirmé et précisé ces faits.

Etude thérapeutique

Plusieurs travaux ont été effectués. Nous prendrons ceux de COTTET, MATHIVAT et REDEL ; ils portent sur 150 malades dont seulement 101 ont été retenus, les autres n'ayant pas été strictement étudiés. Ces malades on été divisés en onze catégories : hypertension artérielle (44 cas), angor (22 cas), infarctus du myocarde (10 cas), insuffisance cardiaque et artérielle (2 cas), phlébite (7 cas), lithiase biliaire (1 cas), diabète (3 cas), xanthomatose (2 cas), tuberculose (1 cas), normaux en apparence (9 cas). Pour mieux analyser les résultats, les auteurs ont divisé les malades en 5 groupes suivant le taux initial de la cholestérolémie ; pour chacun de ces groupes, on a établi la moyenne des cholestérolémies avant le traitement, après la deuxième semaine, la quatrième, la sixième et la huitième éventuellement. Nous n'entrerons pas dans le détail des résultats. Nous allons mentionner seulement les constatations des auteurs. Elles rejoignent celles d'autres travaux similaires.

L'abaissement du taux de cholestérol est d'autant plus accentué que le taux de départ est plus élevé, pratiquement nul lorsque ce taux est normal ou voisin du taux de la normale. En six semaines, l'abaissement est de :

40 %, pour une cholestérolémie moyenne initiale de 4,83 g./l.
27,5 %, » » » » » 2,82 g./l.

11 %, pour une cholestérolémie moyenne initiale de 2,17 g./l.
3 %, » » » » » » 1,85 g./l.

20 % des malades n'ont pas répondu au traitement (c'est-à-dire que la diminution du taux de cholestérol a été inférieure à 7 %). Mais avec les groupes dont le taux moyen était supérieur à 3 g./litre, aucun échec. Certains de ces échecs s'expliquent peut-être par un traitement trop court.

La durée du traitement doit être d'autant plus longue que la cholestérolémie est plus élevée. On peut admettre un traitement de huit à douze semaines lorsque la cholestérolémie est supérieure à 3 grammes, de quatre à huit semaines, lorsqu'elle est entre 2 et 3 grammes.

La posologie est de 2 g. 40 par jour pour les cholestérolémies moyennes ; de 3 g. 20 par jour pour les cholestérolémies fortes, tout au moins pendant les quinze premiers jours.

La médication est bien tolérée ; rarement il y a eu des manifestations dyspeptiques banales.

Pas d'amélioration clinique ; en particulier la tension artérielle et le tracé de l'électro-cardiogramme restent inchangés.

Notons enfin que Mathivat et Jean Cottet ont systématisé la rapidité de l'action hypocholestérolémiante ; trois modalités : action précoce, à la fin de la première semaine pouvant se compléter les semaines suivantes si elle est incomplète ; action tardive, à partir des deuxième et troisième semaines ; action retardée, après la troisième semaine, atteignant son maximum entre la cinquième et la septième semaines.

L'existence d'une telle modalité d'action précoce permet de penser que le traitement de 20 jours a pu être efficace dans l'observation n° 1.

En résumé, administré pendant 20 jours, il semble que le phényl-acétate de sodium ait eu une action efficace chez ce malade ;

le taux du cholestérol, d'après deux dosages effectués par le même laboratoire à 6 mois d'intervalle, a marqué une baisse de 30 %. De même, il y a eu baisse des globulines. De toutes façons, si l'on doit attribuer ces modifications à ce médicament, celles-ci sont conformes aux travaux que nous rapportons.

CONCLUSIONS

Nous présentons une observation de xanthomatose hypercholestérolémique apparemment primitive, avec xanthomes cutanés.

La xanthomatose a atteint le système cardiovasculaire, et électivement les artères coronaires provoquant en particulier des infarctus du myocarde évoluant actuellement vers l'insuffisance cardiaque.

Le foie semble touché lui aussi par le processus xanthomateux mais de façon discrète et non définie. Cette atteinte hépatique n'est pas une cirrhose biliaire xanthomateuse.

Le malade a été traité par le phényl-acétate de sodium et bien qu'on ne puisse l'affirmer, il semble que ce produit ait eu une action hypo-cholestérolémiante efficace. Un aperçu de l'étude de l'action thérapeutique de ce médicament est rappelé.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes : si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pr le Doyen,
L'Assesseur,
R. SIGALAS

Vu :
Le Président du Jury,
CREYX

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 25 Novembre 1954.

Le Recteur,
E. DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

Benhamou (E.) et Pugliese (J.). — « L'électrophorèse et ses applications cliniques » (*Presse Méd.*, 1948, **56**, 689-690).

Briskas (S.), Doliopoulos (T.) et Laham (J.). — « Cardiac complications of xanthomatosis » (*Cardiologia Basel*, 1952, **21**, 35-38).

Briskas (S.), Polonovski (J.), Rebeyrotte (P.), Wolf (A. de) et Debray (M.). — « Etude biochimique et étiopathogénie de la xanthomatose cutanéo-tendineuse » (*Ann. Méd.*, 1952, **53**, 709-726).

Burger (M.). — « Das Cholesterinproblem in der Innere Medizin » (*Verhandl. deutsch. Gesellsch. Kong. inn. Med.*, 1931, **43**, 186-207).

Cattan (R.). — « La cirrhose xanthomateuse et ses parentés morbides » (*Presse Méd.*, 1952, **60**, 1319-1320).

Cordonnier (V.). — « Xanthomes tubéreux. Hypercholestérolémies. Action de l'héparine » (Société Médicale et Anatomo-Clinique de Lille, 16 décembre 1953, *in J. Sc. Méd. Lille*, 1954, **72**, 21-25).

Cottet (J.), Mathivat (A.) et Redel (J.). — « Etude thérapeutique d'un hypocholestérolémiant de synthèse : l'acide phényl-éthyl-acétique » (*Presse Méd.*, 1954, **62**, 939-941).

Cottet (J.), Vignalou (J.), Redel (J.) et Colas-Belcour. — « Propriétés hypocholestérolémiantes des acides phényl-éthyl-acétique (22 T.H.) et phényl-méthyl-acétique (4028 T.H.) » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1953, **69**, 903-908).

Englebert (H.) et Newman (B.-A.). — « Xanthomatosis : a cause of coronary atherosclerosis » (*J.A.M.A.*, 1943, **122**, 1167-1170).

Froehlich (A.-L.). — *Les xanthomatoses* (1 vol., Acta Medica Belgica, édit., Bruxelles, 1951).

Froehlich (A.-L.) et Buyssens (N.). — « Les xanthomes hépatiques » (*Rev. Internal. Hépatol.*, 1952, **2**, 879-892).

Graciansky (P. de), Grupper (C.), Ceccaldi (F.) et Dalion. — « Xanthomatose améliorée par le traitement à l'héparine » (Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, 8 janvier 1953, *in Bull. Soc. franç. dermat. et syph.*, 1953, **60**, 10-12).

Jouve (A.) et Delaage (M.). — « Pathogénie de l'athérosclérose Notions actuelles » (*Rev. prat., Par.*, 1954, **4**, 859-869).

Lemonnier (R.). — *Les xanthomes des tendons* (thèse, Bordeaux, 1952, n° 2).

Mathivat (A.) et Cottet (J.). — « Essais cliniques d'un hypocholestérolémiant de synthèse : l'acide phényl-éthyl-acétique » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1953, **69**, 1030-1048).

Montgomery (H.) et Osterberg (A.-E.). — « Xanthomatosis. A correlation of clinical histopathologic and chemical findings of cutaneous xanthomas » (*Arch. Dermat. and Syph.*, 1938, **37**, 373-402).

Muller (C.). — « Angina pectoris in hereditary xanthomatosis » (*Arch. Int. Med.*, 1939, **64**, 675-685).

Nanta (A.) et Bazex (A.). — « Les dyslipoïdoses en dermatologie » (Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, 7 juillet 1943, *in Bull. Soc. franç. Dermat. et Syph.*, 1943, **3**, 206-221).

Nanta (A.), Sendrail (M.) et Bazex (A.). — « Sur une nouvelle forme de lipoïdose cutanée, xanthomes en tumeurs, à phosphatides, avec hépato-splénomégalie » (Réunion dermatologique de Strasbourg, 25 mars 1940, *in Presse Méd.*, 1940, **48**, 626-634).

Polonovski (M.). — *Biochimie médicale* (1 vol., Masson, édit., Paris, 1952).

Polonovski (M.). — *Pathologie chimique* (2 vol., Masson, édit., Paris, 1952).

Sendrail (M.). — « Syndromes de surcharge » (*in Encyclopédie médico-chirurgicale : Nutrition*, tome II, fasc. 10.535 C 10, 1-14, 1953).

Sendrail (M.) et Bazex (A.). — « Contribution à l'étude clinique et anatomopathologique des lipoïdoses. Les lipoïdoses cutanées » (*Ann. Dermat. et Syph.*, 1941, **1**, 166-202).

Sendrail (M.) et Bazex (A.). — « Contribution à l'étude clinique et anatomopathologique des lipoïdoses. Les lipoïdoses cutanées » (*Ann. Dermat. et Syph.*, 1941, **1**, 241-272).

Sendrail (M.) et Bazex (A.). — « Xanthomatoses et facteurs lipotropes » (*Concours Méd.*, 1952, **74**, 3541-3544).

Thannhauser (S.-J.) et Magendantz (H.). — « The different clinical groups of xanthomatous diseases. A clinical, physiological study of twenty-two cases » (*Ann. Int. Méd.*, 1938, **11**, 1662-1746).

Tourniaire (A.). — « Génétique des dyslipoïdoses » (Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, 7 juillet 1943, *in Bull. Soc. franç. Dermat. et Syph.*, 1943, **3**, 221-222).

Urbach (E.). — « Lipoidstoffmesche der Krandungen der Haut » (*in Jadassohn Handbuch der Haut. und Geschlestkrankeiten*, Springer, édit., Berlin, vol. 12, 238-274, 1932).

Watrin (J.). - « Xanthelasma. Xanthome » (*in Encyclopédie médico-chirurgicale : Dermatologie*, tome II, fasc. 12.060 D, 1-6, 1938).

Welin (G.). — « Coronary sclerosis as a symptom of xanthomatosis, Muller's syndrom » (*Acta Med. Scandinav.*, 1949, **134**, 53-60).

Wilkinson (C.-F.), Hand (E.-A.) et Fliegelman (M.-T.). — « Essential familial hypercholesterolemia » (*Ann. Int. Méd.*, 1948, **29**, 671-685).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 11

OBSERVATION N° 1 13

OBSERVATION N° 2 21

GÉNÉRALITÉS SUR LES XANTHOMATOSES 25

Définition 26

Classification 27

Aperçu pathogénique 29

DISCUSSION SYMPTOMATOLOGIQUE 35

Le syndrome cutané 35

Aspects cliniques 35

Acpects histologiques 36

Diagnostic 37

Le syndrome biochimique 37

Dosage des lipides 37

Dosage des protides 39

Le syndrome cardiovasculaire 42

Rapports entre l'athérosclérose et le cholestérol 43

Le syndrome de MULLER 44

Hépatomégalie 45

La cirrhose biliaire xanthomateuse 46

La maladie de BURGER-GRUTZ 47

Autres modalités possibles 49

La tendance familiale 50

PRONOSTIC 51

TRAITEMENT 53
La cure diététique et les divers médicaments habituels 53
Le phényl-acétate de sodium 54
dans l'observation nº 1 54
dans les études faites sur ce produit 56
CONCLUSIONS 59
BIBLIOGRAPHIE 61

Impr. SAMIE, 21-23, rue Teulère Bordeaux Dépôt légal nº 15.510 — 4e Trimestre 1954